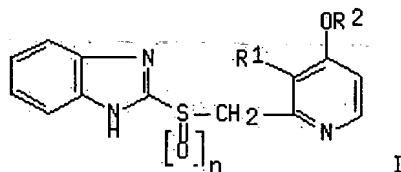


=> s jp01-203325/pn

L3 1 JP01-203325/PN
(JP01203325/PN)

=> d abs

L3 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
GI



AB Pharmaceuticals, useful for prophylactic and therapeutic treatment of osteoporosis, contain benzimidazoles [I; R1 = H, Me; R2 = (fluorinated) C1-8 alkyl; n = 0, 1] or their salts. I (R1 = Me, R2 = CH2CF3, n = 1) (II) at 10 µg/mL showed 64.0% bone Ca mobilization compared to 79.0% of the control, omeprazole. Tablets were formulated contg. II 50, corn starch 30, lactose 113.4, hydroxypropyl cellulose 6, and Mg stearate 0.6 mg. LD50 of II was >2000 mg/kg in mice p.o.

=>

=> s cn1235018/pn

L1 1 CN1235018/PN

=> d abs

L1 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AB The freeze-dried injection is composed of pantoprazole 1, excipient 1-5, metal ion chelator 0.05-2 part, and pH regulator, and its pH is 9-12.5. The excipient is mannitol, glucose, NaCl, or dextran. The metal ion chelator is e.g. EDTA, citric acid, tartaric acid, or their salt. The pH regulator is diethanolamine, ethanolamine, diisopropylamine, diisopropanolamine, triethanolamine, 1,2- hexanediamine, Na2CO3, isopropanolamine, NaOH, KOH, Na or K citrate, K or Na D-bitartrate, K or Na metaphosphate, NaHCO3, KHCO3, (NH4)2CO3, Na2HPO4, or K2HPO4. The injection is prepd. by dissolving the ingredients in water, adjusting pH with pH regulator, decoloring with 0.1-0.5% activated C for injection, filtering, sterilizing, filling, and freeze-drying.

=>

THIS PAGE BLANK (USPTO)

=> e CN1235018/pn

E1	1	CN1235016/PN
E2	1	CN1235017/PN
E3	1 -->	CN1235018/PN
E4	1	CN1235019/PN
E5	1	CN1235020/PN
E6	1	CN1235021/PN
E7	1	CN1235022/PN
E8	1	CN1235023/PN
E9	1	CN1235024/PN
E10	1	CN1235025/PN
E11	1	CN1235026/PN
E12	1	CN1235027/PN

=> s e3

L1 1 CN1235018/PN

=> d l1 all

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN

AN 2000-137652 [13] WPIDS

DNC C2000-042371

TI Preparation of freeze-dried pantoprazole injection.

DC B02

IN SHEN, Z; WANG, D; WANG, X

PA (DONG-N) DONGYU PHARM CO LTD SHENYANG CITY

CYC 1

PI CN 1235018 A 19991117 (200013)* A61K009-19

ADT CN 1235018 A CN 1999-112872 19990422

PRAI CN 1999-112872 19990422

IC ICM A61K009-19

ICS A61K031-41

AB CN 1235018 A UPAB: 20000313

Freeze-dried injection powder of pantoprazole sodium containing no crystallised water with pH value of 9-12.5 is composed of pantoprazole sodium (1 wt.%), freeze-dried powder supporting agent (1-5 wt.%), metal ion complexing agent (0.05-2 wt.%) and pH regulator. Its preparing process includes filtering to remove carbon, sterilising and pouring. At first, it is pre-frozen at -35 to -55 deg. C. After this temperature is maintained for 1-4 hours, it is vacuumised and the temperature is raised to 10-50 deg. C within 15-30 hours while vacuum state is maintained for 3-10 hours. After nitrogen is aerated, it is stored. Its advantages include high stability to light, heat, oxygen and water, no content of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

crystallised water and easy operation. It can be used for intravenous drip without any toxic side effect.

Dwg.0

FS CPI

FA AB

MC CPI: B06-D05; B12-M11G

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/19

A61K 31/41

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99112872.9

[43]公开日 1999 年 11 月 17 日

[11]公开号 CN 1235018A

[22]申请日 99.4.22 [21]申请号 99112872.9
[71]申请人 沈阳东宇药业有限公司
地址 110036 辽宁省沈阳市于洪长江北街 100-18 号
[72]发明人 王东凯 王 昕 沈振宏

[74]专利代理机构 中国科学院沈阳专利事务所
代理人 张 晨

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 泮托拉唑钠冻干粉针剂及制备方法

[57]摘要

一种泮托拉唑钠冻干粉针剂,其特征在于:该针剂为不含结晶水的冻干粉针剂,pH 值在 9~12.5 之间,组成包括泮托拉唑钠、冻干粉支持剂、金属离子络合剂和 pH 调节剂,重量份数为泮托拉唑钠 1 份;冻干粉支持剂 1~5 份;金属离子络合剂 0.05~2 份。上述配方过滤除炭,除菌,灌装;首先预冻至 -55~-35℃,保温 1~4 小时,开始抽真空,在 15~30 小时内,将温度升至 10~50℃,继续保持真空 3~10 小时;充氮保藏,即得到冻干粉针剂。本发明对光、热、氧、水等稳定的不含结晶水,便于操作,适于大规模生产,可供静脉滴注给药,避免静脉推注可能导致的毒副作用。

I.S.S.N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种泮托拉唑钠冻干粉针剂, 其特征在于: 该针剂为不含结晶水的冻干粉针剂, pH 值在 9~12.5 之间, 组成包括泮托拉唑钠、冻干粉支持剂、金属离子络合剂和 pH 调节剂, 重量份数为

泮托拉唑钠	1 份
冻干粉支持剂	1~5 份
金属离子络合剂	0.05~2 份

其中冻干粉支持剂是水溶性支持剂, 选自甘露醇、葡萄糖、NaCl、右旋糖酐; 金属离子络合剂选自依地酸盐、枸橼酸、酒石酸、磷酸二硫乙基甘氨酸、及其盐类; pH 值调节剂选自二乙醇胺、一乙醇胺、二异丙胺、二异丙醇胺、三乙醇胺、1,2-己二胺、无水碳酸钠、结晶碳酸钠、一水碳酸钠、异丙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钠、氢氧化钾、枸橼酸钠、枸橼酸钾、D-酒石酸氢钾、酒石酸钾钠、偏磷酸钾、聚偏磷酸钾、偏磷酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸铵、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾。

2. 按照权利要求 1 所述泮托拉唑钠冻干粉针剂, 其特征在于: pH 值在 10~11.5 之间。

3. 一种权利要求 1 所述泮托拉唑钠冻干粉针剂的制备方法, 其特征在于: 取处方量泮托拉唑钠、支持剂和金属离子络合剂加入注射用水搅拌溶解, 用 pH 调节剂调 pH 值至适当范围, 加入 0.1~0.5%wt 的针用溶性炭, 过滤除炭, 除菌, 灌装; 首先予冻至 -55~-35℃, 保温 1~4 小时, 开始抽真空, 在 15~30 小时内, 将温度升至 10~50℃, 继续保持真空 3~10 小时; 充氮保藏。

说明书

泮托拉唑钠冻干粉针剂及制备方法

本发明涉及消化性溃疡药,泮托拉唑钠冻干粉针剂的处方及制备方法。

消化性溃疡包括胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合部溃疡、反流性食管炎以及卓-艾氏综合等疾病是危害人体健康的主要疾病之一,而重症患者往往需要注射给药。泮托拉唑钠为质子泵抑制剂类抗溃疡新药。由于泮托拉唑钠对光、热、氧、水的等很敏感,若要制成水针则无法满足贮存及使用时的稳定性要求,又因给药剂量小,所以无法采用固体粉末分装的方法,因此本发明中泮托拉唑钠的剂型为冻干粉针剂。

冻干粉针制备工艺及制剂是以冷冻干燥原理制备注射用无菌粉末的制备工艺及用该工艺制备的冻干粉针剂。

泮托拉唑钠冻干粉针已于1995年由德国Byk Gulodan公司申请了欧洲专利,其制备工艺是将泮托拉唑钠倍半水合物及蔗糖溶于注射用水,冷冻干燥得到冻干粉剂。其缺点是药物的稳定性较差,在光、热、氧、水的作用下会导致氧化降解。

本发明的目的在于提供一种对光、热、氧、水等稳定的不含结晶水的,并便于操作,适于大规模生产的泮托拉唑钠冻干粉针剂,可供静脉滴注给药,避免静脉推注可能导致的毒副作用。

本发明提供了一种泮托拉唑钠冻干粉针剂,其特征在于:该针剂为不含结晶水的冻干粉针剂,pH值在9~12.5之间,组成包括泮托拉唑钠、冻干粉支持剂、金属离子络合剂和pH值调节剂,重量份数为

泮托拉唑钠	1份
冻干粉支持剂	1~5份
金属离子络合剂	0.05~2份

其中冻干粉支持剂是水溶性支持剂,选自甘露醇、葡萄糖、NaCl、右旋糖酐;金属离子络合剂选自依地酸盐、枸橼酸、酒石酸、磷酸二硫乙基甘氨酸、及其盐类;pH值调节剂选自二乙醇胺、一乙醇胺、二异丙胺、二异丙醇胺、三乙醇胺、1,2-己二胺、无水碳酸钠、结晶碳酸钠、一水碳酸钠、异丙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钠、氢氧化钾、枸橼酸钠、枸橼酸钾、D-酒石酸氢钾、酒石酸钾钠、偏磷酸

钾、聚偏磷酸钾、偏磷酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸铵、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾。

本发明还提供了泮托拉唑钠冻干粉针剂的制备方法,其特征在于:取处方量泮托拉唑钠、支持剂和金属离子络合剂加入注射用水搅拌溶解,用pH值调节剂调pH值至适当范围,加入0.1~0.5%的针用活性炭,过滤除炭,除菌,灌装:首先予冻至-55~-35℃,保温1~4小时,开始抽真空,在15~30小时内,将温度升至10~50℃,继续保持真空3~10小时;充氮保藏。

本发明中使用的支持剂是水溶性支持剂,具有水中易溶的特点,可使本制剂使用时迅速溶解便可临床使用。金属离子络合剂的作用是络合金属离子。使泮托拉唑钠免受金属离子的催化水解氟化,以保证制备和滴注过程中的稳定性,经加入前后稳定性的对比表明,加入金属离子络合剂可以使泮托拉唑钠的稳定性提高,加入量超过2份时,稳定性不再发生明显变化。

由于泮托拉唑钠在碱性条件下稳定,所以为了在药物制剂及贮存过程中稳定,需要将pH值调高,通过80℃条件下考察结果可知,泮托拉唑钠在pH11以上稳定性明显提高,而在pH11.5以后降解已非常缓慢,结果见下表。

pH值与泮托拉唑钠稳定性的关系

pH值	含量变化
12	98.7
11.5	98.5
11	98.1
10	97.2
9	95.8
8	93.6
7	91.5

但pH调节剂的量不可过多加入,否则pH值过高,当用100 ml 0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射剂稀释时,pH值不能降至正常机体可以承受的范围以内,因此将本品的碱度定为pH 9~12.5,最适pH值10~11.5,当用0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液溶解时,pH值在10以下,在机体可以承受的范围以内,这样就可以使泮托拉唑钠溶解后6小时保持稳定,使临床静脉滴注成为可能。

本发明为泮托拉唑钠冻干粉针剂,制备过程中加入了金属离子络合剂,pH值调

剂, 充入了惰性气体, 可有效的提高药物的稳定性, 避免了药物受光、热、氧、水的等的作用而导致氧化降解, 本发明冻干粉针剂不含结晶水, 可在室温下贮藏, 在注射液中稳定6小时以上可用于静脉滴注。

下面通过实施例详述本发明。

实施例1

1) 制剂处方:	泮托拉唑钠	42.4 g(相当于泮托拉唑40.0 g)
	甘露醇	140.0 g
	枸橼酸钠	5.0 g
	氢氧化钠	适量
	注射用水	2000 ml

制 备 1000 支

2) 制备工艺: 取处方量泮托拉唑钠、甘露醇、枸橼酸钠, 加注射用水1800 ml, 搅拌使其溶解, 用25% NaOH调pH 11.5~12.5, 加0.3% 针用活性炭, 室温搅拌20 min, 过滤除炭, 再过微孔滤膜除菌, 补加无菌注射用水至2000 ml, 测定含量后, 灌装, 每支约2 ml, 予冻至-40℃, 保温2小时, 开始冻干, 在17个小时内, 温度由-40℃升至20℃继续保持真空5小时, 取出充氮, 加胶塞, 压铝盖得成品。

实施例2

泮托拉唑钠	42.4 g(相当于泮托拉唑40.0 g)
葡萄糖	150.0 g
依地酸二钠	4.0 g
磷酸二氢钠	适量
注射用水	2000 ml

制 备 1000 支

制备工艺同实施例1。

实施例3

泮托拉唑钠	42.4 g(相当于泮托拉唑40.0 g)
氯化钠	135.0 g
二羧乙基甘氨酸	4.8 g

异丙醇胺	适量
注射用水	2000 ml

制 备	1000 支
-----	--------

制备工艺同实施例1。

实施例4

泮托拉唑钠	42.4 g(相当于泮托拉唑40.0 g)
右旋糖酐	120.0 g
酒石酸钠	6.0 g
偏磷酸钠	适量
注射用水	2000 ml

制 备	1000 支
-----	--------

制备工艺同实施例1。

[19] 中華人民共和国国家知識産権（知的財産権）局

[12] 發明特許出願公開説明書

[21] 出願番号 99112872.9

[43] 公開日 1999 年 11 月 17 日

[11] 公開番号 CN 1235018A

[22] 出願日 99.4.22 [21] 出願番号 99112872.9

[71] 出願人 瀋陽東宇薬業有限公司

住所 110036 遼寧省瀋陽市于洪長江北街 100-18 号

[72] 発明者 王東凱 王昕 瀋振宏

[74] 特許代理機構 中国科学院瀋陽特許事務所

代理人 張晨

権利要求書 1 ページ 説明書 4 ページ 添付図面 0 ページ

[54] 発明の名称 パントプラゾール (pantoprazole)・ナトリウムフリーズドライ粉末 (サンプル入り) 注射薬及び調製方法

[57] 要約

一種のパントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬であって、以下の特徴を有する。当注射薬は、結晶水を含まないフリーズドライ粉末注射薬であり、pH 値は 9～12.5 の範囲内にあり、パントプラゾール・ナトリウム、フリーズドライ粉末支持剤、金属イオン錯化合物 (コンプレックス) 及び pH 調節剤を成分とし、重量比はパントプラゾール・ナトリウム 1 に対し、フリーズドライ粉末支持剤 1～5、金属イオン錯化合物 0.05～2 である。上記を調合し濾過してカーボン除去と除菌を行い、容器に入れる。最初に -55～-35℃ まで予冷凍し、そのまま 1～4 時間保温し、その後真空引きを行う。15～30 時間かけて温度を 10～50℃ まであげ、真空のまま 3～10 時間放置する。これに窒素を充填すればフリーズドライ粉末注射薬が得られる。本発明は結晶水を含まないため光、熱、酸素、水などに対して安定しており取扱いが簡単で、大規模な生産に適している。静脈点滴薬としての使用が可能のため、静脈注射により引き起こされる有害作用を回避することができる。

専利 (特許) 文献出版社出版

権利要求書

1. パントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬である。その特徴は、当注射薬が結晶水を含まないフリーズドライ粉末注射薬であり、pH 値は 9～12.5 の範囲内にあり、パントプラゾール・ナトリウム、フリーズドライ粉末支持剤、金属イオン錯化剤及び pH 調節剤より構成される点にある。重量比は以下のとおりとなる。

パントプラゾール・ナトリウム	1
フリーズドライ粉末支持剤	1～5
金属イオン錯化剤	0.05～2

このうち、フリーズドライ粉末支持剤は水溶性の支持剤で、アクリトール、ブドウ糖、NaCl、デキストランのいずれかを選択する。金属イオン錯化剤はエダサミル塩、クエン酸、酒石酸、リン酸二イオウエチルグリシン、及びその塩類の中から選択する。pH 調節剤はジエタノールアミン、一エタノールアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、1,2-エチレンジアミン、無水炭酸ナトリウム、結晶炭酸ナトリウム、一水炭酸ナトリウム、イソプロパノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、D-酒石酸水素カリウム、酒石酸カリウムナトリウム、メタリン酸カリウム、ポリメタリン酸カリウム、メタリン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸アンモニウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムの中から選択する。

2. 権利要求書 1 に述べるパントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬の特徴は pH 値が 10～11.5 の範囲内にあることである。

3. 権利要求書 1 に述べるパントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬の調製方法の特徴は以下の点にある。処方量のパントプラゾール・ナトリウム、支持剤及び金属イオン錯化剤を取り、注射用水を加えて攪拌して溶解させ、pH 調節剤で pH 値を適当な範囲に収まるように調節し、0.1～0.5%wt の注射用活性炭を加え、これを濾過してカーボン除去と除菌を行い、容器に入れる。まず-55～-35℃まで予冷却し、そのまま 1～4 時間保温し、その後真空引きを開始する。15～30 時間かけて温度を 10～50℃まで上げ、真空のまま 3～10 時間放置する。窒素を充填し貯蔵する。

説明書

パントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬及び調製方法

本発明は消化性潰瘍薬、パントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬に関する処方及び調製方法である。

消化性潰瘍には、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎及び Zollinger-Ellison 症候群などの疾病が含まれ、人体の健康を脅かす主要な疾病のひとつであり、重症患者には往々にして薬を注射することが必要となる。パントプラゾール・ナトリウムは、プロトンポンプ拮抗剤系の潰瘍拮抗新薬である。パントプラゾール・ナトリウムは光、熱、酸素、水などに敏感に反応し、注射液の形態では貯蔵及び使用時に必要とされる安定性を満たすことができない。また投与量が少ないため固体粉末として小分け包装を行うことも不可能である。このため、本発明においては、パントプラゾール・ナトリウムの薬品としての形状をフリーズドライ粉末注射薬とした。

フリーズドライ粉末注射薬の調製技術及び製剤は、冷凍乾燥の原理により注射用の無菌粉末を調製するための調製技術、及び当該技術を用いて調製したフリーズドライ粉末注射薬である。パントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬は 1995 年にすでにドイツの Byk Gulodan 社がヨーロッパで特許申請を行っている。その調製技術はパントプラゾール・ナトリウムのセスキ水化物と蔗糖を注射溶液に溶かし、それを冷凍乾燥させてフリーズドライ粉末剤を得るものである。その欠点は薬物の安定性が悪く、光、熱、酸素、水の作用を受けると酸化分解してしまうことである。

本発明の目的は、光、熱、酸素、水などに対して安定で、結晶水を含まず、かつ取扱いが簡単で大規模な生産（量産）に適するパントプラゾール・ナトリウムを提供し、それを静脈点滴薬として使用することで静脈注射による有害作用を回避することである。

本発明は一種のパントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬を提供するものである。その特徴は、当注射薬が結晶水を含まないフリーズドライ粉末注射薬であり、pH 値は 9～12.5 の範囲内にあり、成分としてパントプラゾール・ナトリウム、フリーズドライ粉末支持剤、金属イオン錯化合剤及び pH 調節剤を含むことである。重量比は以下のとおりとなる。

パントプラゾール・ナトリウム	1
フリーズドライ粉末支持剤	1～5
金属イオン錯化合剤	0.05～2

このうち、フリーズドライ粉末支持剤は水溶性の支持剤であり、アクリトール、ブドウ糖、NaCl、デキストランのいずれかを選択する。金属イオン錯化合剤はエダサミル塩、クエン酸、酒石酸、リン酸二イオウエチルグリシン、及びその塩類の内から選択する。pH 調節剤はジエタノールアミン、一エタノールアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロパ

ノールアミン、トリエタノールアミン、1,2-エチレンジアミン、無水炭酸ナトリウム、結晶炭酸ナトリウム、一水炭酸ナトリウム、イソプロパノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、D-酒石酸水素カリウム、酒石酸カリウムナトリウム、メタリン酸カリウム、ポリメタリン酸カリウム、メタリン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸アンモニウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムの中から選択する。

本発明は、さらにパントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬の調製方法を提供する。その特徴は以下のとおりとなる。まず処方量のパントプラゾール・ナトリウム、支持剤及び金属イオン錯化合物剤を取り、注射用水を加えて攪拌して溶解させ、pH 調節剤で pH 値を適当な範囲に収まるように調節し、0.1~0.5%の注射用活性炭を加え、これを濾過してカーボン除去と除菌を行い、容器に入れる。先に-55~-35℃まで予冷却し、そのまま1~4時間保温し、その後真空引きを開始する。15~30時間かけて温度を10~50℃まであげ、真空のまま3~10時間放置する。窒素を充填し貯蔵する。

本発明で使用する支持剤は水溶性の支持剤で、水に溶けやすいのが特長であり、本製剤を使用する際に迅速に溶解するため、臨床での使用上便利である。金属イオン錯化合物剤の働きは金属イオンと結合することにより、パントプラゾール・ナトリウムが金属イオンとの接触（触媒作用）により加水分解するのを防ぎ、調製及び点滴中の安定性を保証する。添加前後で安定性を比較すると、金属イオン錯化合物剤を加えるとパントプラゾール・ナトリウムの安定性が向上することが分かる。添加量がパントプラゾール・ナトリウムの2倍以上になると安定性にはそれ以降目立った変化が見られない。

パントプラゾール・ナトリウムはアルカリ性の条件の下で安定であり、このため薬物を製剤及び貯蔵の過程で安定させるためには、pH 値を高める必要がある。80℃の条件の下での考察の結果、パントプラゾール・ナトリウムは pH11 以上で安定性が高くなり、かつ pH11.5 を過ぎると分解が非常に緩慢になることが分かった。結果については下表を参照。

pH 値とパントプラゾール・ナトリウムの安定性との相関関係

pH 値	含有量の変化
12	98.7
11.5	98.5
11	98.1
10	97.2
9	95.8
8	93.6
7	91.5

ただし、pH 調節剤を多く加え過ぎてはならない。それは pH 値が高くなり過ぎると、100ml の 0.9%の塩化ナトリウムまたは 5%のブドウ糖注射薬で希釈した時に、pH 値を正

常の人体が受け入れ可能な範囲にまで、下げることができないからである。このため、本品のアルカリ度は pH9~12.5 とし、pH 値 10~11.5 が最適である。この場合は 0.9%の塩化ナトリウムまたは 5%のブドウ糖注射液に溶解で希釈した時に、pH 値が 10 以下となり、人体の受け入れ可能な範囲となる。こうするとパントプラゾール・ナトリウムも溶解後 6 時間安定性を持続することができ、臨床での静脈点滴に使用することが可能となる。

本発明はパントプラゾール・ナトリウムフリーズドライ粉末注射薬であり、調製の過程で金属イオン錯化剤、pH 値調節剤を加え、不活性ガスを充填することで薬物の安定性を効果的に高め、薬物が光、熱、酸素、水などの作用を受けて酸化分解するのを防いでいる。本発明のフリーズドライ粉末注射薬は結晶水を含まないため、室温保存が可能で、注射液中で 6 時間以上安定性を保つことが出来、このため静脈点滴に使用することが可能である。

以下に実施例により本発明を詳しく説明する。

実施例 1

1) 製剤の処方:

パントプラゾール・ナトリウム	42.4g (パントプラゾール 40.0g に相当)
アクリトール	140.0g
クエン酸ナトリウム	5.0g
水酸化ナトリウム	適量
注射用水	2,000ml

調製 1,000 本

2) 調製方法: 処方量のパントプラゾール・ナトリウム、アクリトール、クエン酸ナトリウム水酸化ナトリウムを取り、1,800ml の注射用水を加えて攪拌し、それを 25%の NaOH で pH11.5~12.5 に調節する。0.3%の注射用活性炭を加え、室温の下で 20 分攪拌する。これを濾過してカーボンを除去し、さらに目の細かいろ過膜により除菌を行い、無菌注射用水を補填して 2,000ml とする。含有量を測定して 1 本に約 2ml ずつ注ぎ分ける。-40℃まで予冷却した後 2 時間保温し、フリーズドライを開始する。17 時間かけて温度を -40℃から 20℃まで上げ、さらに真空のまま 5 時間放置する。取り出して窒素を充填しプラスチックでふさぎ、アルミの蓋をして完成品とする。

実施例 2

パントプラゾール・ナトリウム	42.4g (パントプラゾール 40.0g に相当)
ブドウ糖	150.0g
エダサミル二ナトリウム	4.0g
リン酸二水素ナトリウム	適量
注射用水	2,000ml

調製 1,000 本

調製方法は実施例 1 に同じ。

実施例 3

パントプラゾール・ナトリウム	42.4g (パントプラゾール 40.0g に相当)
塩化ナトリウム	135.0g
ニイオウエチルグリシン	4.8g
イソプロパノールアミン	適量
注射用水	2,000ml

調製	1,000 本
----	---------

調製方法は実施例 1 に同じ。

実施例 4

パントプラゾール・ナトリウム	42.4g (パントプラゾール 40.0g に相当)
デキストラン	120.0g
酒石酸ナトリウム	6.0g
メタリン酸ナトリウム	適量
注射用水	2,000ml

調製	1,000 本
----	---------

調製方法は実施例 1 に同じ。